

DI 活動

緒方映子 Akiko Ogata

医薬品医療機器総合機構

山田安彦 Yasuhiko Yamada

東京薬科大学薬学部臨床薬効解析学教室

伊賀立二 Tatsuji Iga

国際医療福祉大学

(ともに元東京大学医学部附属病院薬剤部)

医薬品情報管理業務の概要と役割

医薬品が適正に使用されるためには、医薬品情報（DI: Drug Information）が不可欠である。したがって、医薬品情報の収集、解析および伝達を行うための専用施設である「医薬品情報管理室」は、多くの医療機関に設置されており、専任薬剤師の配置が薬剤管理指導業務や特定療養費制度を適用する場合にも必要な施設基準として定められている。このことから、医療における薬剤師による医薬品情報活動（DI 活動）の重要性が理解される。

医薬品情報管理業務の内容は医療機関によって若干異なるものの、大別すると質疑応答、医薬品情報の評価、医薬品情報の提供、安全性情報の収集、医薬品情報の管理、新医薬品の評価、病院取扱い医薬品の検討（薬事審議委員会の資料作成）、医薬品集の作成、製薬企業との対応などである (①)。なかでも、医薬品または診療にかかわる質疑応答や、適正使用を推進するための医薬品情報の積極的な提供は、臨床現場において重要である。また、それらを効率的に行うためには、日々発生する多種多様の医薬品情報を評価し、必要なものを抽出し、管理することが必要である (②)。

医薬品情報管理業務の実際

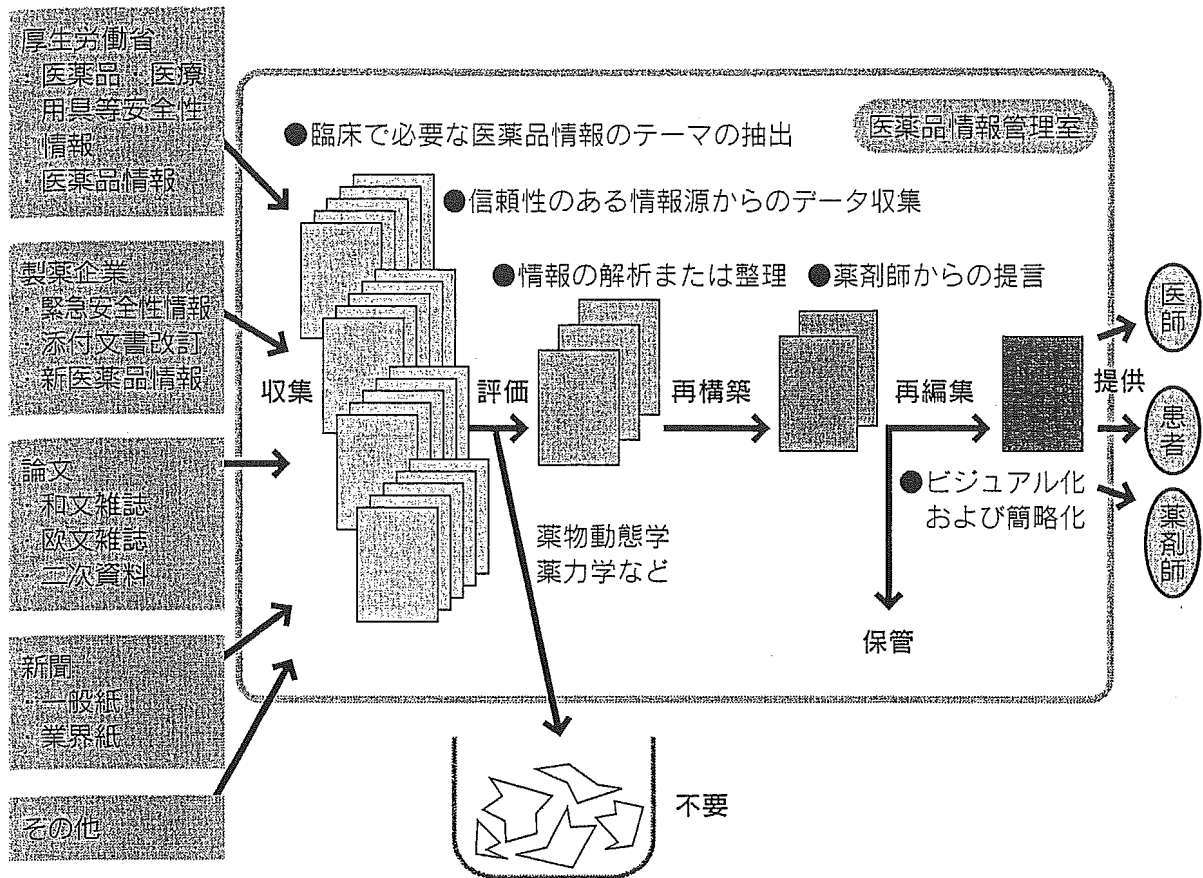
●必要な情報を抽出する

医薬品情報管理業務を行う際には、臨床現場における医薬品情報のニーズを把握することがまず必須である。医薬品に関する情報は、厚生労働省から出される情報、製薬企業から出される情報、論文雑誌、新聞報道などきわめて多く、さら

① 主な医薬品情報管理業務

内容	概略
質疑応答	医師、看護師、薬剤師など、医療現場からの質疑に対して返答する。診療にかかわる質疑であるため、即座に回答を求められることが多い。医薬品の入手方法から特殊な症例に対する薬剤の使用まで、多岐にわたる質疑を受ける。
医薬品情報の評価	医薬品に関する情報を、主に薬物動態学的手法、薬力学的手法を用い、薬学的観点から評価し、臨床に適用すべきか否かを判断する。
医薬品情報の提供	適正使用に関する情報を迅速かつ的確に伝達する。 提供する情報の内容や受け取り手に合わせて、適切な形で伝達する。
安全性情報の収集	副作用や相互作用などの安全性情報を、製薬企業からの発行物や文献情報などから収集し、内容を評価して、臨床のニーズに合わせて管理または提供する。 また、市販後調査や副作用・感染症報告制度などの市販後の安全性情報収集の窓口としての役割を担う。
医薬品情報の管理	添付文書改訂やお知らせ文書などの製薬企業から出された情報、厚生労働省から出された情報などを管理し、内容に応じて臨床現場へ伝達または提供する。
新医薬品の評価	新医薬品に関して薬理学的特徴および薬物動態学的特徴を把握し、安全性や臨床的位置づけなどについて評価する。
病院取扱い医薬品の検討 (薬事審議委員会の資料作成)	病院としての医薬品の採用、削除などについて検討するためのものになる資料を作成する。薬理学的特徴、薬物動態学的特徴、有効性、安全性などを臨床のニーズを考慮して評価する。また、取り扱いにあたっての注意点や説明書の作成などを行う。
医薬品集の作成	病院内での医薬品の取り扱いをスムーズに行うための、医薬品集を作成する。
製薬企業との対価	製薬企業から提供される情報を収集し、適正使用を推進するための情報交換を行う。また、新医薬品などに関するヒアリングを行う。

に近年では、インターネットなどの普及により、情報量、情報媒体ともに増加している。したがって、DI活動においても、医薬品情報を収集・管理する時代から、抽出・評価・管理する時代へと移り変わっており、まず初めに必要な情報を抽出することが重要である。そのためには、症例やカンファランスなどから、臨床現場で実際に求められているテーマを把握し、それに則した情報を抽出して管理する必要がある。

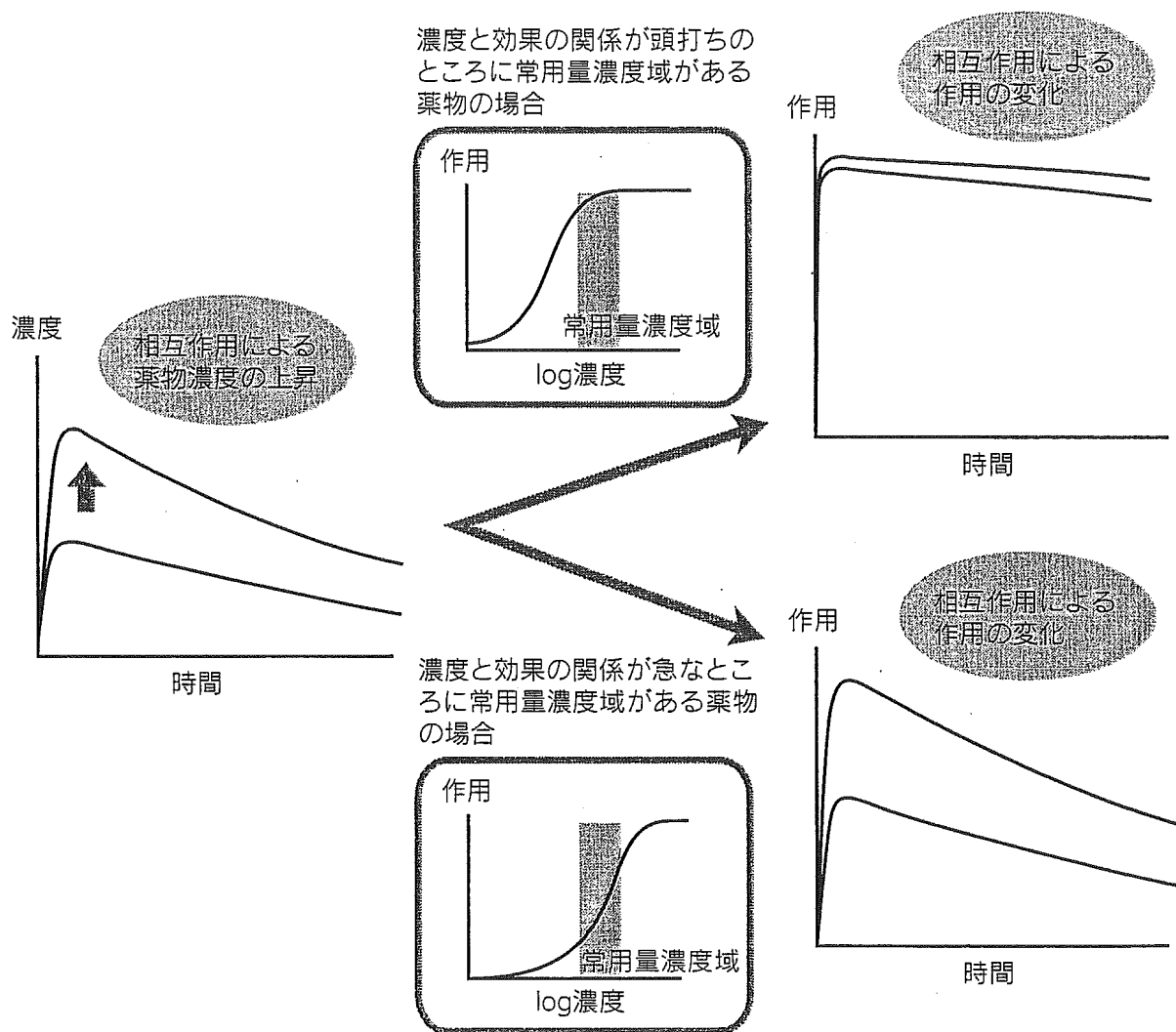


② 医薬品情報管理業務の概略図

● 情報を評価して伝える

情報を臨床現場で活用することを考慮すると、信頼性のある情報、エビデンスのある情報を取り扱わなければならない。場合によっては、情報の信頼性が確保できるまで十分な評価を行うことも必要である。医薬品情報の評価には、薬物動態学と薬力学が不可欠である。③に、薬物間相互作用によって血中薬物濃度が2倍に上昇したという情報を評価するときの例を示した。上段は濃度と作用の関係が頭打ちのところに常用量が設定されている薬物であり、下段は濃度と作用の関係が急なところに常用量が設定されている薬物である。両薬物では相互作用による作用への影響が異なることがわかる。前者の場合は、作用の増大はそれほどでもないが、作用の持続時間が延長する。一方、後者の場合は、血中濃度が2倍になると作用も約2倍になる。このように、薬物によって相互作用の臨床での現れ方が異なるため、これらの情報を薬学的に評価することが重要である。

④は、東京大学病院において薬学的手法を用いて評価し、1998年11月に情報提供を行ったシンバスタチン（リポバス®）とイトラコナゾール，エリスロマイシ



③ 薬物間相互作用による血中濃度の変化と作用の変化

ン、ベラパミルの相互作用に関する速報紙「DI ニュース」である。イトラコナゾールやエリスロマイシンによりシンバスタチンの血中濃度が上昇し、それが副作用である横紋筋融解症に関係すると判断したため、添付文書の使用上の注意(1999年3月改訂)に記載される前に、評価して臨床へ情報提供を行った。このように、論文などの医薬品情報を薬学的に評価して、臨床に不可欠なものと判断した場合には、積極的に伝達を行う必要がある。

● 情報を速やかに伝える

厚生労働省や製薬企業から出された情報のうち、警告、禁忌、重大な副作用など、临床上重要と考えられるものについては、速やかに伝達する必要がある。また、国内の情報のみでなく、米国食品医薬品局(FDA)のTalk Paperや海外における副作用・相互作用情報なども、内容を評価したうえで臨床現場へ伝達して

★ DI ニュース ★
平成10年11月9日 (No.32)

シンバスタチンの相互作用に注意して下さい。
イトラコナゾール、エリスロマイシン、ペラパミルとの併用により、シンバスタチンの血中濃度が3~15倍に上昇し、
横紋肌溶解症などの副作用を起こすことがあります。

シンバスタチン（リボバス）とイトラコナゾール（イトリゾール）の併用により、シンバスタチンの活性代謝物のAUCが18.8倍に上昇することが認められ、**医薬物の併用で横紋肌溶解症を生じた症例が報告されています。**また、エリスロマイシン（エリスロシン）やペラパミル（ワランタ）との併用により、シンバスタチンのAUCがそれぞれ6.2倍、4.8倍に上昇することが報告されました。



◇ 薬剤師からのコメント ◇
シンバスタチンはプロドラッグであり、種口投与されるとそのほとんどが初回通過効果により代謝を受け、主に肝臓で薬効を奏現します。活性代謝物である open acid 体への変換には CYP3A4 が関与していませんが、活性を有しない代謝物への代謝経路に P450 が関与していることが明らかに became きました。この部分がイトラコナゾールやエリスロマイシン、ペラパミル等の P450 (CYP3A4) 阻害作用を有する薬物との併用により阻害され、遊離はほとんど全身血中に移行し、非変化体及び活性代謝物の血中移行が増加すると考えられます。シンバスタチン及び活性代謝物は総量移行が高いため、血中移行が高まると、本来目的としない薬剤の筋肉組織などにこれが移行して、横紋肌溶解症などの副作用を惹起すると考えられます。
現時点では、添付文書ではシンバスタチンとイトラコナゾールとの併用については「併用注意」扱いであり、エリスロマイシン、ペラパミルとの併用については記載がありませんが、**懸念としてこれらの薬物との併用を避けることが望ましい**と思われれます。

副作用及び代謝阻害の概要につきましては薬師をご覧ください。
問い合わせ先 薬剤部 薬品情報室 (内線5284)

〔表〕

シンバスタチンとイトラコナゾールとの併用による横紋肌溶解症の症例
〔症例〕
68歳女性。高脂血症のためのシンバスタチン 5mg/day を服用していた。数日前に嘔吐したことよりイトラコナゾール 200mg/day が処方され、服用を開始したところ2日後に下痢の発症。3日後に歩行障害が出現したため、入院した。
入院時では、上気道炎は否定であったが、肝臓に異常は認められなかった。ALT 138 U/L、AST 138 U/L、CK-MB 94 U/L、GOT 138 U/L、LDH 744 U/L と各種酵素活性の上昇を認め、胆管系に異常は認められなかった。また、尿の異物は認められなかった。HMG-CoA 還元酵素阻害剤であるシンバスタチンとの併用による横紋肌溶解症を疑った。そのため、血清CK-MB、筋電図検査、筋生検検査を実施した。筋生検の結果、横紋肌溶解症を認められた。入院後、治療は入院後3日目に退院し、病状も軽快した。また、各種検査結果の再検査も前3週間経過ですべて正常化した。

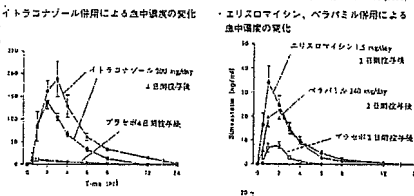


Fig.1 シンバスタチン 40mg 経口投与後の血中シンバスタチン (■) 及びシンバスタチン (□) の濃度変化
Fig.2 シンバスタチン 40mg 経口投与後の血中シンバスタチン (■) 及びシンバスタチン (□) の濃度変化

◇ 代替薬について ◇
シンバスタチンと相互作用を起こす薬物の中で最も CYP3A4 阻害作用の強いイトラコナゾールを代替薬として併用した際に、プラバスタチンの血中濃度の有意な上昇は認められなかったことから、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を CYP3A4 阻害作用を有する薬物と併用する際には、現時点ではプラバスタチンが併用可能と考えられます。
* Clin. Pharmacol. Ther. 63: 333-341 (1998)

問い合わせ先 薬剤部 薬品情報室 (内線5284)

〔裏〕

④ シンバスタチンとイトラコナゾール、エリスロマイシン、ペラパミルとの相互作用に関する情報提供 (「DI ニュース」 No.32 より)

おく必要がある。

例として、2000年3月に重篤な肝機能障害の副作用報告を理由に販売中止となったトログリタゾン（ノスカル®）の国内および海外での動きと、東京大学病院における情報提供の対応を⑤に示した。トログリタゾンはインスリン抵抗性改善薬という新しい作用機序を有し、臨床的に期待の高い薬剤であった。1997年に本邦、米国と続いて承認されたが、発売後、重篤な肝機能障害が報告され、肝移植例や死亡例などもみられたため、同年10月30日に米国では肝機能検査の実施などを促す添付文書の改訂が行われた。東京大学病院では、この内容を受けて、国内承認時情報の再確認、国内販売企業の対応等の確認を行い、11月6日に速報紙として「DI ニュース」の配布を行った。その後も、国内での添付文書改訂、緊急安全性情報などの情報を速やかに伝達し、臨床における注意を促し、適正使用の推進に努めた。また、同時に海外での動向についても随時対応を確認した。1998年11月には、これらの一連の情報を再評価し、危険因子や発現メカニズムについて検証し、臨床上の留意点をまとめた情報冊子として「臨床医のためのくすりの時間」を発行した。本剤は2000年3月に国内でも自主的な販売中止とな

日本での動き

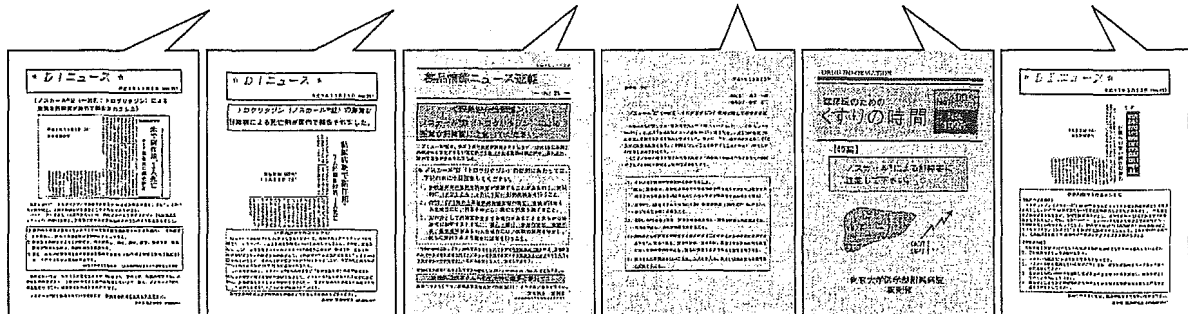
1997.3 ノスカル® 発売開始	1997.11.25 添付文書改訂 (重篤な肝障害8例/うち死亡1例)	1997.12.1 緊急安全性情報配布の指示 (重篤な肝障害13例/うち死亡3例)	1997.12 添付文書改訂	1997.12.26 医薬品等安全性情報配布 (重篤な肝障害74例/うち死亡4例)	2000.3.22 販売中止
-------------------------	---	---	-------------------	---	-------------------

海外での動き

1997.10 米国でレズリン™ 発売開始	1997.10.30 米国添付文書改訂 (肝障害35例/うち死亡1例)	1997.12.1 米国再度添付文書改訂 英国で販売中止			2000.3.21 米国で販売中止
-----------------------------	---	------------------------------------	--	--	----------------------

東京大学病院での対応

1997.11.6 DIニュース No.18発行	1997.11.25 DIニュース No.20発行	1997.12.1 薬品情報ニュース 速報 No.25	1997.12.22 ノスカル® 錠使用に際しての注意事項の通知 (病院長通知)	1998.11 臨床医のためのくすりの時間 No.50発行	2000.3.22 DIニュース No.42発行
--------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------	--	-------------------------------------	--------------------------------

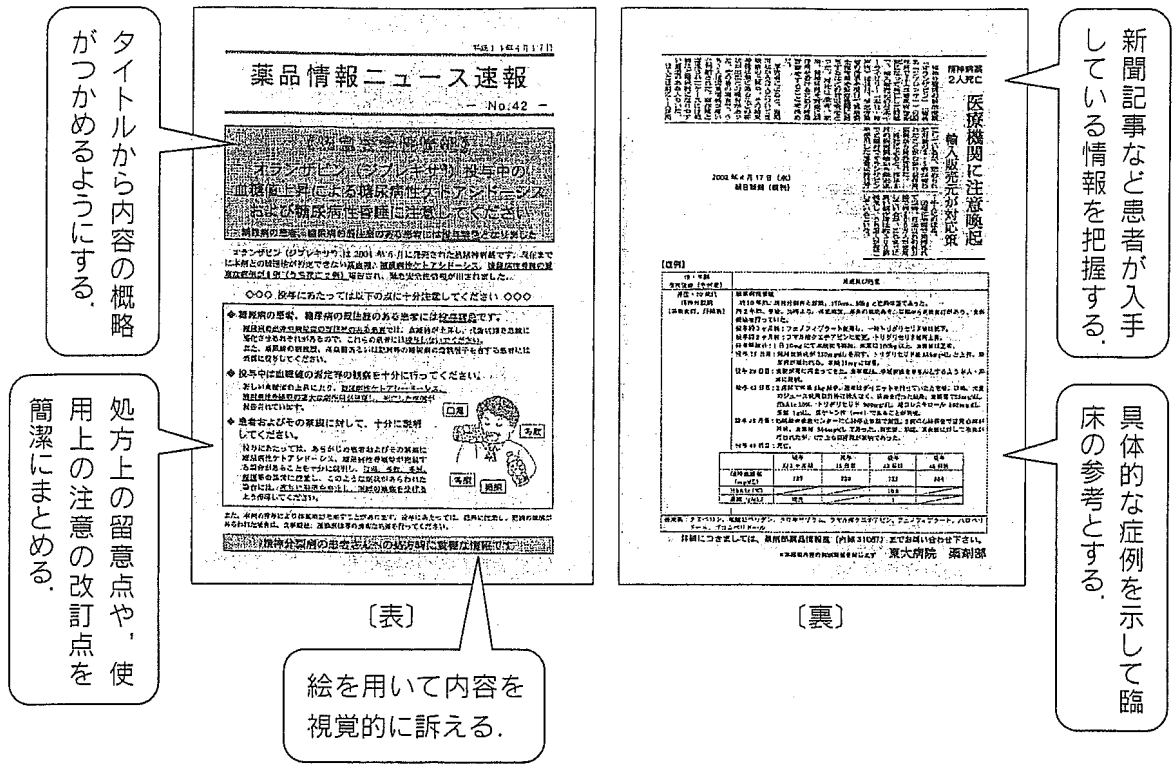


⑤ トログリタゾンの国内および海外における動きと東京大学病院での情報提供の対応

したが、このような国内外の情報に合わせた迅速な対応は、安全性の確保に有用である。

● 情報をわかりやすく伝える

医師、看護師、薬剤師を含め、医療の現場はきわめて多忙である。したがって、効率的かつ効果的な医薬品情報の伝達が不可欠であり、伝えるべき情報はビジュアル化、簡略化して、わかりやすく伝えることが重要である。医薬品情報の伝達目標はあくまでも適正使用の推進であって、情報紙や情報冊子を作成することが



タイトルから内容の概略
がつかめるようにする。

処方上の留意点や、使
用上の注意の改訂点を
簡潔にまとめる。

絵を用いて内容を
視覚的に訴える。

新聞記事など患者が入手
している情報を把握する。

具体的な症例を示して臨
床の参考とする。

⑥ オランザピン投与中の血糖値上昇に関する緊急安全性情報の提供（「薬品情報ニュース速報」No.42より）

目的ではない。しかも、われわれが伝達すべき情報は、医薬品情報のなかでも臨床的にきわめて重要な安全性に関する情報が多く、それらが伝達されなければ患者に不利益をもたらす可能性もある。したがって、まずは目に止まる情報として提供する必要がある。加えて、内容が一瞥でき、詳細な内容の要約が把握できることが必要である。

⑥は、オランザピン（ジプレキサ®）投与中の血糖値上昇による糖尿病性ケトアシドーシスおよび糖尿病性昏睡に関する緊急安全性情報を伝達するために東京大学病院で作成・配布した速報紙「薬品情報ニュース速報」である。「薬品情報ニュース速報」は、緊急に伝達すべき重要な内容に関して作成している情報紙である。A4サイズ両面で作成しており、表面にタイトルと内容の概略、裏面に詳細な情報を臨機応変に記載している。表面には処方上の注意を簡潔にわかりやすく示し、その内容が挿し絵によって瞬時に理解できるよう工夫してある。また、裏面に示す詳細情報としては、症例報告や原著論文の内容紹介なども重要であるが、患者は新聞やテレビなどのマスコミ報道を通じて情報を入手してくることが多く、患者に不安を与えない適切な指導を行うためにも、これらの情報を医療従事者が把握しておくことも軽視できない。

● 利用者に合わせて形で伝える

医薬品情報は、活用する相手方（医師、薬剤師、患者など）によって、理解度や必要とする詳細情報が異なるため、伝達する内容およびその表現方法を利用者に合わせて変える必要がある。たとえば、同じ副作用に関する情報でも、医師には副作用回避のための処方上の留意点や、早期発見のための臨床症状、臨床経過などについての情報を伝達する必要があり、一方、患者には副作用の初発症状について説明し、重篤な副作用発現の回避に努める。その際、不安をあおるような表現は避け、コンプライアンスの低下をきたさないよう注意して説明する必要がある。また、食物や嗜好品との相互作用など、生活に密着した情報は患者に積極的に提供する必要がある。

⑦ に東京大学病院で作成している主なDI発行物の内容を示した。医師・薬剤師向けの情報冊子として「臨床医のためのくすりの時間」、「薬品情報ニュース」、

⑦ 東京大学病院における主なDI発行物

発行対象	主なDI発行物	情報の対象・内容
医師 看護師 薬剤師	くすりの時間	臨床上特に重要なテーマについて、薬理学および薬物動態学、処方の実際などについてまとめた特集。
	薬品情報ニュース	薬剤部からのお知らせ、注目される副作用、相互作用に関する文献の要約、厚生労働省医薬品・医療用具等安全性情報の概要などを収載した定期刊行冊子。
	薬品情報ニュース速報	緊急安全性情報、警告、禁忌など、重要かつ速報性を有する情報を伝達する速報紙。
	DI ニュース	重要と判断される文献情報、海外での安全性情報、医薬品・医療用具等安全性情報など。
薬剤師	DI 新聞回覧	新聞情報のうち重要と判断されるもの。必要に応じてコメントをつける。
	新薬案内	新医薬品に関する情報。基本的な情報のほか、特徴、同種同効薬との比較、処方鑑査・服薬指導上の留意点についてコメントする。
患者	おくすりメモ	食物や嗜好品と医薬品との相互作用、副作用の初期症状、医薬品の作用などを平易な表現で示す。
	おくすりニュース	医薬品に関する新聞記事などを取り上げたもの。
	おくすり説明カード	副作用の初期症状、相互作用などについて、処方された患者に対して配布するもの。

速報紙として前述した「薬品情報ニュース速報」, 「DI ニュース」がある。また, 薬剤師のみに提供する情報として「DI 新聞回覧」, 「新薬案内」を作成している。患者に対する情報としては, 不特定多数の患者が自由に利用できる「おくすりメモ」や「おくすりニュース」(8), 当該医薬品の処方患者のみに提供する「おくすり説明カード」などがある。いずれの発行物も, 情報伝達の目的を明確にし, 薬剤師からの提言を加えて作成している。このように, 医薬品情報をそれぞれの利用者および目的に合った形態で提供することも重要である。

平成13年12月27日
おくすりニュース - No. 8 -
薬と食品の飲み合わせに注意しましょう!
効き目変化、副作用も
体の異変で素早く察知
薬同士にも相性
副作用や相互作用を防ぐには、まず服用している薬の記録(薬歴)を医師・薬剤師に知らせることが大切です。
平成13年12月17日
朝日新聞(週刊)
東京大学医学部附属病院 薬剤部 電話 0315-5411 内線 35308, 336265 (昼時、夜間)

8 くすりや食品の飲み合わせに関する患者への情報提供(「おくすりニュース」No.8より)

DI 活動の課題と今後の展望

医薬品の使用は, 有効性と安全性を確保したうえで行われなければならない。そのためには, 科学的根拠に基づいた情報の評価が重要である。特に煩雑する膨大な医薬品情報のなかから必要な情報を効率的に抽出, 評価して管理し, 効果的に活用することは, DI 活動の常なる課題である。また, 日々更新される医薬品情報のなかで, 最新の情報が確認できるような情報のメンテナンスを行うことも必要となる。

IT 技術が進むなかで, 医薬品情報管理業務の手段も変化しつつある。今後は, これらを活用して, 情報の共有化を図ること, メンテナンスの労力を軽減し, 増加する医薬品情報に対応できるようにすることが課題であろう。しかし, それのみに力を注ぐのではなく, 科学的根拠を示すためには医学, 薬学, 統計学などをもとにした解析や評価が不可欠であることを忘れてはならない。そして, 臨床現場においては, 利用者に合った使いやすい情報を構築し, 提供していく必要があるだろう。

診療ガイドラインとくすり

熊谷雄治 Yuji Kumagai
北里大学医学部薬理学

渡邊裕司 Hiroshi Watanabe
浜松医科大学臨床薬理学

薬物治療は疾患の治療において大きな部分を占めている。どのような薬物を選択するかは個々の医師，診療を行っている環境などにより異なるが，実際に参考となるのは，薬剤のリスト（ドラッグリスト）である。このドラッグリストには種々のレベルが存在する。たとえば，国全体のもの，医療機関の医薬品集や個人レベルの P-drug などがあげられる。本稿で述べる診療ガイドラインも疾患単位のドラッグリストの側面を有しており，WHO エッセンシャル・ドラッグ・リスト（essential drug list: EDL）もドラッグリストである。ここではこの薬剤リストとしての診療ガイドラインと EDL について述べていく。

診療ガイドラインのなかのくすり

1999 年から厚生労働省などの助成を受けて学会などが主体となり，診療ガイドラインの作成が開始され，その結果が公表され始めている。多くは「エビデンスに基づく」などと冠されており，多数の臨床研究に基づくものが主流になってきているが，診療ガイドラインは単なるエビデンスの集成でなく，現時点での診療・治療方針のための指針である。したがって，わが国の診療の状況，入手しうる薬剤の種類などにより，検索の結果得られた国際的なエビデンスとは異なることもありうる。

また，あげられている薬剤の数はガイドラインにより大きく異なる。

現在，保険適応のあるすべての薬品リストを附したのものから，ガイドライン本文中には薬剤の分類のみが示され，具体的薬品名はあげられていないものまでさまざまである。あげられている薬剤についても，エビデンスの強さ（strength of evidence）や推奨度の強さ（strength of recommendation）のレベルやグレー

ドが記載されているものもあれば、薬剤名を羅列したものもある。

このように疾患によって記載形式、レベルがまちまちであり、現状ではドラッグリストとしては実際には使用しにくいものに思われる。しかし、ガイドライン作成者が入手しうるエビデンスのソースと強さのレベルを明らかにし、推奨度を示したものもあり、旧来の診療ガイドラインとは一線を画すものも現れ始めている。

エッセンシャルドラッグリスト (EDL)

ドラッグリストにはいくつかのレベルのものがあることは前述した。EDL は、各国、特に開発途上国が国家レベルのドラッグリストを作成する際のモデルとして、WHO が示したものである。医療を行う際の資源は有限であり、医療費の増大を抑制するために、経済的でしかも効果のある薬剤を選定する方針で作成されている。

1978 年の第 1 版は 200 種ほどが収載されていたが、2000 年の第 11 版では約 380 種の薬剤が収載されている。収載された薬品の一般的特徴として、安価で入手が容易 (accessibility) であること、使用経験が長く安全性が高いものなどがあげられる。すべての薬剤が治療上のエビデンスが高いわけではないが、これはもともと開発途上国向けのリストであり、経済性と accessibility が優先されるのも当然である。

また、WHO ではこれを元に EDL formulary という医薬品集のモデルを出版している。この formulary は地域、あるいは医療機関で医薬品集を作成する際の参考とすべきもので、そのままのかたちで受け入れるものではない。医薬品の価格、流通や知名度も含んだ accessibility や、民族差に基づくエビデンスの相違などから、地域により選択すべき薬剤は異なるためである。

たとえば、EDL formulary にある止痢薬コデインは、状況に応じてロペラミドで代替したり、ヒドロクロロチアジドをトリクロルメチアジドで代替することは可能であるし、それが好ましい場合もある。

さらに、EDL には高脂血症治療薬は収載されていない。多くの地域では高脂血症以前に取り組むべき疾患が多いためであるが、先進国においては各国の事情により選定することになる。

EDL と診療ガイドライン中のくすり

わが国における医療用医薬品は約1万7,000品目にのぼるとされている。ここで「品目」とは、同じ一般名であっても用量、剤形、商品名が異なるときそれぞれ1つと数えるものである。日本では一般名でいうと3,000弱である。一方、EDL 収載の薬剤は一般名で380種である。この薬剤数の少なさと高脂血症治療薬が記載されていないことなどから、EDL は開発途上国のためのものであり、わが国では使用できるものではなく、これに基づいて治療を行うとしたら、医療レベルの低下をきたす可能性が高いという声が聞かれる。

しかし、たとえば医療レベルが高い国の一つであるオーストラリアの償還リスト “Schedule of Pharmaceutical Benefits” に収載されている薬物の数は約600種、約1,900品目であり、EDL に比べると多いものの、日本の品目数より明らかに少ない。確かにEDL は現状のままでは受け入れ難いものかもしれないが、同種同効薬を互いに代替できるものとすればどうであろうか。それを考えるために、診療ガイドラインに沿った治療がEDL に基づいて行うことができるかについて検討を行ってみた。

調査対象は各種学会から出版された診療ガイドライン、および作成にあたり厚生労働省または文部科学省から研究費の補助を受けたと記載されている診療ガイドラインとした。各ガイドラインにつき、薬物選定のためのエビデンス判定基準の有無、各薬剤のエビデンスの強さのレベル、同種薬剤が複数ある場合には推奨するレベルの、あるいは標準治療のアルゴリズムの記載の有無、医療経済学的側面からみた記載の有無などを調査した。また、本文中、表中に記載されている薬物の数とEDL に共通して収載されているものの数を調査した。さらに、薬物そのものでみた場合には共通するものは少ない可能性があるため、ガイドライン中の薬剤の分類とEDL 分類で共通する薬剤群についても検討した。たとえば、EDL にあるアテノロールは β 遮断薬全体と代替可能であり、イブプロフェンは非ステロイド性消炎鎮痛薬と代替可能であるとした。

今回、①に示す15ガイドラインについて検討した。慢性頭痛治療ガイドライン、癌疼痛ガイドラインについては、病態や合併症につき、別々に薬物治療法が記載されていたため、治療法は全部で19種となった。

このうち、1例として高血圧治療ガイドライン2000年版（JSH2000）での検討結果を示す。JSH2000は125頁からなる詳細なものであり、血圧測定、一般的治

① 検討した診療ガイドライン

	ガイドライン名	作成機関	収録雑誌・出版社
1	睡眠障害の対応と治療ガイドライン	編集：睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会	(株)じほう 2002
2	胃潰瘍診療ガイドライン	編集：EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究班	(株)じほう 2003
3	慢性頭痛治療ガイドライン 2002	日本神経学会	臨床神経学 2002; 42(4): 332-62
4	てんかん治療ガイドライン 2002	日本神経学会	臨床神経学 2002; 42(6): 558-97
5	EBMに基づく急性心筋梗塞診療ガイドライン	編集：上松瀬勝男	(株)じほう 2001
6	慢性心不全診療ガイドライン 2000 (循環器病の診断と治療に関するガイドライン 1998-1999 年度合同研究班報告)	日本循環器学会, 日本心臓病学会ほか	Japanese Circulation Journal 2000; 64(Suppl IV): 1023-79
7	心房細動治療 (薬物) ガイドライン 2001 (循環器病の診断と治療に関するガイドライン 1999-2000 年度合同研究班報告)	日本循環器学会ほか	Japanese Circulation Journal 2001; 65(Suppl V): 931-78
8	高血圧治療ガイドライン 2000 年版	編集：日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会	日本高血圧学会 2000
9	動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版	編集：動脈硬化性疾患診療ガイドライン作成委員会	日本動脈硬化学会 2002
10	高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン	編集：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン作成委員会	日本痛風・核酸代謝学会 2002
11	成人市中肺炎診療の基本的考え方：呼吸器感染症に関するガイドライン 2000	日本呼吸器学会	日本呼吸器学会 2000
12	鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー 2002 年版	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会	(株)ライフ・サイエンス 2003
13	骨粗鬆症の治療 (薬物療法) に関するガイドライン	骨粗鬆症の治療 (薬物療法) に関するガイドライン作成ワーキンググループ	Osteoporosis Japan 1998; 6(2): 35-85
14	EBMに基づく前立腺肥大症診療ガイドライン	編集：泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班	(株)じほう 2001
15	Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛診療ガイドライン	編集：日本緩和医療学会	真興交易(株) 医書出版部 2000

療、種々の病態時の治療法、引用文献、降圧薬一覧などからなっている。文献のエビデンスの強さの評価は Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) の基準に基づいて、引用文献 325 報ごとに示されている。本文中には治療の標準的アルゴリズムが記載されている。薬剤名は具体的なものより、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬といった分類名で記載することが多い傾向にある。独立した項目として医療経済学についてはあげられていない。

本文、表中にあげられている薬剤数は 87 種、薬効分類による薬剤群は 8 群であった。EDL と共通している薬剤は、ニフェジピン、カプトプリル、ヒドロクロロチアジド、スピロラクトン、アテノロール、プロプラノロール、プラゾシン、メチルドパ、レセルピン、ヒドララジンの 10 種であった。

薬剤群としては Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、利尿薬、 β 遮断薬、 α 遮断薬、交感神経抑制薬、古典的血管拡張薬が共通であり、EDL に収載されていないものはアンジオテンシン II (A II) 受容体拮抗薬のみであった。このようにして、ガイドラインごとに調査を行った。

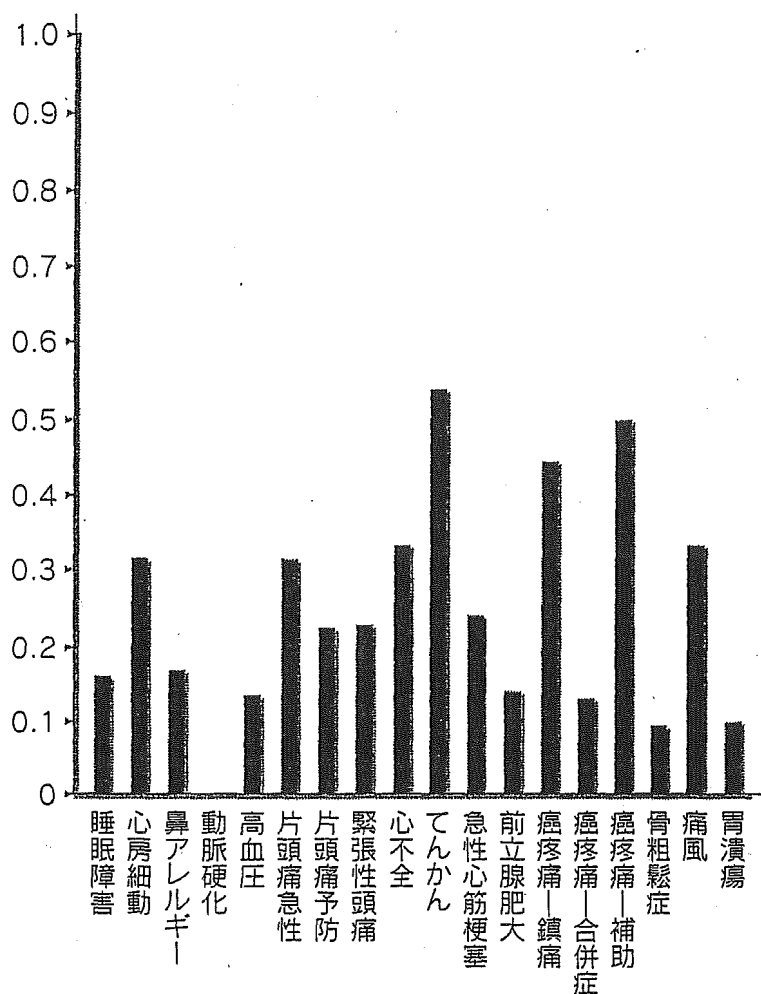
検討した 15 のガイドライン中、治療、報告などのエビデンスの強さと、そのエビデンスレベルの判断基準を示したものは 9 つであった。また、フローチャートなどで標準治療の手順を示したものは 8 つであった。医療経済学的な項目の記載があったのは 3 つのみであった。

ガイドラインに掲載されている薬剤名は 0 ~ 113 で大きなバラツキがあり、多くは数十の薬剤があげられていた。例外的なものとして、前立腺肥大症の診療ガイドラインがあげられた。本文中では具体的な薬剤名はなく、薬効分類のみが示されており、CD-ROM に収められた患者向け説明文書に具体的な薬剤名が示されていた。

記載薬剤数が最も多かったものは市中肺炎ガイドラインで 113、次いで高血圧症ガイドラインが 87 であった。最も少ないものは癌治療ガイドライン中の鎮痛薬で 9 であった。

これらガイドライン中に記載された薬物で EDL 中にも共通して記載されている薬物数はかなり少なく、最大の市中肺炎ガイドライン中の微生物に対する薬物でも 17、高血圧症治療薬でも 10 であった。高脂血症治療薬については、EDL の性質上の観点から薬剤名自体が記載されていないため、共通薬剤はなかった。

ガイドラインごとの共通薬剤の頻度は骨粗鬆症の 4 % から癌疼痛鎮痛薬の 56 % までであり、50 % を超えていたものは 2 種のガイドラインのみであった (2)。

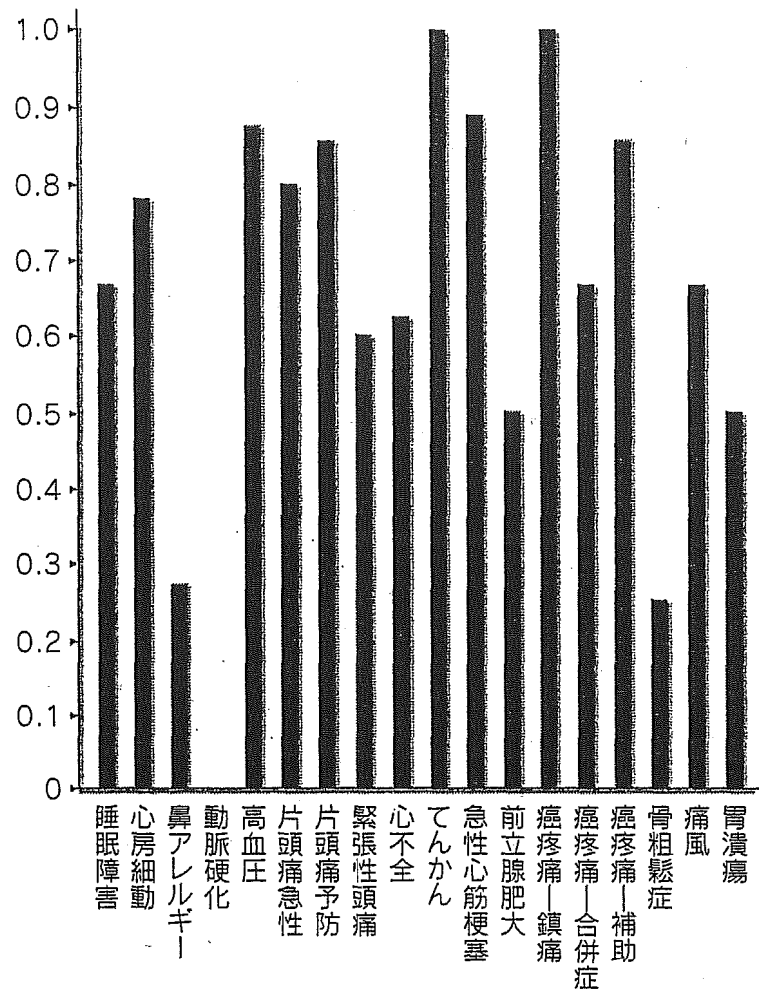


② EDL 薬剤と共通するガイドライン中の薬物の割合

これらのことから、わが国の診療ガイドラインに記載されている薬物は EDL に比べ格段に多いことが明らかである。多くのガイドラインは保険適応のあるすべての薬剤もしくは主な薬剤を記載しており、ガイドライン自体で治療薬を選択しているものは少ないように思われた。しかし、日本神経学会から出されている慢性頭痛、てんかん治療ガイドラインは治療薬の推奨度が記載されており、ある程度の選択がなされた薬物リストの一種と考えられる。そのほかのガイドラインでもフローチャートを用いて治療の標準化を指向しているものがみられた。これらのガイドラインでは治療薬を具体的に示さず薬効群で記載しているものが多かった。

ガイドライン自体に記載されている薬効分類に基づく薬効群の数は 2 ~ 15 群であった。薬効分類に基づいて、EDL に収載される薬剤で代替を行った場合には半分以上の薬効群を代替できるものが 19 例中 15 例あった (③)。

このように共通する薬剤群で検討すると動脈硬化性疾患のガイドラインを除き、



③ EDL 薬剤と共通するガイドライン中の薬効分類

図のように、多くのガイドラインにおいて薬剤群のかなりの部分が共通していた。ここで代替可能な薬剤が EDL に記載されていない薬物をみると、一定の傾向が見出された。高血圧、心不全における A II 受容体拮抗薬、片頭痛急性発作時のトリプタンなどがまず一つのグループであり、比較的新しく治療上のエビデンスが少ない、またコストの高いものが含まれている。もう一つのグループは心房細動の抗不整脈薬で Vaughan Williams の Ic 群、III 群、心不全のホスホジエステラーゼ阻害薬、アミオダロン、胃潰瘍の防御因子増強薬、緊張性頭痛の経口筋弛緩薬などであり、これらは有効性について議論のあるものからなると考えられる。

EDL をもとに formulary などを作成する

以上のことから、EDL は確かに掲載されている薬品数は少ないものの、それぞれの薬効群で他薬剤に代替を行えば、わが国の診療ガイドラインに沿った治療も

行える可能性がある。たとえば医療施設レベルのドラッグリスト，すなわち formulary を作成する場合には EDL を基礎として考えることは十分可能であるし，理にかなっているものと思われる。その場合，ほかの薬効群を追加したり，同種薬を少数追加・置き換えを行う必要がある。この選択こそが重要であり，リストの目的によって，参考とするデータが医療経済的なものか，臨床的なエビデンスであるかが決定される。わが国では保険診療の下で，薬品の価格については使用する医師の側で考慮されることが少なかった。これを反映してか，今回検討したガイドラインに医療経済学的がされているものは少なかったが，今後はコスト・ベネフィットの視点も考慮に加えたドラッグリストの作成も望まれる。

付記 本稿は一部，平成 14-15 年度厚生労働科学研究「EBM に基づいた必須医薬品リスト選定のガイドライン作成に関する調査研究」（主任研究者：渡邊裕司）によりなされた。

**SYMPOSIUM ABSTRACTS
TUESDAY 3 AUGUST
MEDICINES & SOCIETY
THE CLINICAL PHARMACOLOGIST AND PHARMACO-
ECONOMICS
SUPPORTED BY: JAPANESE SOCIETY OF CLINICAL
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS
SY057**

SY057

**PHARMACOECONOMICS IN DECISION MAKING
- THE JAPANESE EXPERIENCE**

Kiichiro Tsutani¹

1. Department of Pharmacoeconomics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Japan

The WHO statistics indicate that for the last several years, Japan has enjoyed one of highest health status in the world. Is it because of the rational use of drugs in Japan? The answer is yes and no. With a population of 127 million and a GDP of JYE 500 trillion (equivalent to US\$ 4.2 trillion PPP @ US\$1=JYE120), Japan consumes 12 % of the world's drugs. About 17,000 kinds of ethical drugs of various strengths, dosage forms and brand names are marketed and 99% of these are listed in the National Drug Tariff Code. Only 200 drugs are not included in the health insurance. Therefore, the concept of "positive list" and "negative list" is uncommon in Japan. The prices of drugs are fixed by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW). And the MHLW has policy that applicants "may" submit pharmacoeconomics studies for inclusion in the list and price negotiation. The Japan Health Economic Evaluation Database (JEED), which was developed by the Department of Pharmacoeconomics, University of Tokyo since 2002, revealed that few studies on pharmacoeconomics have been published annually. The first set of guidelines for pharmacoeconomics study, which was developed by the MHLW funded study group, has been submitted for publication, but its status is yet unclear. The endowed department on pharmacoeconomics by the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) was established at the University of Tokyo in 2001. It is the dawning of pharmacoeconomics in Japan.

**SYMPOSIUM ABSTRACTS
WEDNESDAY 4 AUGUST
THERAPEUTIC HORIZONS
PROGRESS IN TREATMENT OF DRUG DEPENDENCE
SUPPORTED BY: RECKITT BENSIER
SY098 and SY099**

SY098

CONTEMPORARY OPIOID PHARMACOTHERAPY 2004

W Ling¹

1. University of California at Los Angeles, CA, USA

Contemporary opioid pharmacotherapy now has available a range of safe and efficacious medications to meet a variety of patient needs and treatment goals. Notable among these are the opioids methadone, naltrexone and buprenorphine. Two non-opioids, clonidine and lofexidine, are also available, but mostly for short-term use. Methadone, an orally effective opioid agonist with a long duration of action, ability to suppress withdrawal and, in sufficient doses, block the effects of subsequently administered heroin, has remained, since its introduction forty years ago, the most widely used medication for opioid dependence. Naltrexone, a potent opioid antagonist, was touted during its development as the perfect drug because its completely blocks the effects of opioids, but unfortunately this blockade effect resulted in very low patient acceptance and poor compliance, and its clinical utility remains limited. Buprenorphine, the most recent entrant, is a potent partial mu agonist with a high safety profile and a relatively low abuse liability; its combination with naloxone further reduces its abuse potential by the intravenous route. Clinical adoption of opioid pharmacotherapy, however, does not depend on pharmacology alone.

Rather, it closely reflects societal attitudes towards opioid addiction and the addicted. For most of the last century the U.S. has promulgated this attitude because of its global political influence and its dominance in opioid pharmacotherapy development. The recent approval of buprenorphine by the U.S. Food and Drug Administration has been called a great social experiment; signalling for the first time in nearly one hundred years the return of opioid addiction treatment to the hands of physicians in their general medical practice. Elsewhere, notably in France and Australia, this experiment has been ongoing for some time. Hopefully, it will result not only in the development of a new treatment strategy but in a new treatment philosophy. Whether this happens depends on us, the medical profession.

SY099

**DRUG DEPENDENCE: EVIDENCE-BASE FOR TREATMENT
AND TRANSLATING RESEARCH INTO PRACTICE**

A.J. Ritter¹

1. Turning Point Alcohol and Drug Centre, Fitzroy Victoria

There are a number of different approaches to the treatment of heroin dependence: the pharmacotherapies being the notable group but also psychological therapies and other milieu therapies. This paper will commence with a summary of the evidence-base for all opioid dependence treatment. The treatments with the most evidence will be compared with those most widely provided. The gap between the evidence-base and practice leads into the importance of strategies to bridge the gap. The second half of the paper will cover translation of research into practice. A wide variety of strategies, policies and practices will be reviewed that have the capacity to enhance clinical practice.

**SYMPOSIUM ABSTRACTS
WEDNESDAY 4 AUGUST
LATE BREAKING NEWS
IUPHAR YOUNG INVESTIGATOR SYMPOSIUM
SY107 – SY111**

SY107

**IDENTIFICATION OF TWO NOVEL SEQUENCE VARIANTS
AFFECTING THIOPURINE METHYLTRANSFERASE
ENZYME ACTIVITY**

Malin Lindqvist¹, Sven Almer², Sofie Haglund^{2,3}, Curt Peterson¹, Peter Soderkvist⁴ and Jan Taipalensuu³

1. Department of Medicine and Care, Linköping University, Linköping, Sweden
2. Department of Molecular and Clinical Medicine, Linköping University, Linköping, Sweden
3. Division of Research and Development in laboratory medicine, Ryhov County Hospital, Jonköping, Sweden
4. Department of Biomedicine and Surgery, Faculty of Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden

The thiopurine methyltransferase (TPMT) genetic polymorphism has a significant clinical impact on the cytotoxicity of thiopurines, which are frequently used in the treatment of leukaemia and as immunosuppressants. On comparing the phenotype with the genotype in Swedish individuals with inflammatory bowel disease and healthy individuals, we found two discordant cases with low TPMT enzyme activity (0.3 and 0.4 U/ml Prbc). Genotyping by pyrosequencing revealed that they carried the nucleotide substitutions 460G>A and 719A>G, giving two possible genotypes (TPMT*1/*3A or TPMT*3B/*3C). DNA sequencing of exon III – X was performed in the patients and their parents. We identified an A>G transition in the start codon (exon III, 1A>G, Met>Val, TPMT*14) in one of the patients and her father (6.3 U/ml Prbc). The mother in this family carried the 460G>A and 719A>G nucleotide substitutions (TPMT*1/*3A; 5.0 U/ml Prbc). In the second family, sequencing revealed a G>A transition in the acceptor splice site in intron VII/exon VIII (IVS7 –1G>A, TPMT*15) in the patient and his mother (6.9 U/ml

Objective: This presentation will examine the variation in SSRI utilization in children and adolescents from an international perspective and propose strategies to clarify the issues.

Methods: A cross-sectional analysis of administrative claims or records from 3 countries (Germany, Netherlands, and the United States) was undertaken. Youths were defined as those <19. We compared prescriptions dispensed for the antidepressant class, the SSRIs subclass and paroxetine, in particular, for a single year (2000 or 2002).

Setting: German data were derived from a single insurance program (n = 334 520); the Dutch data represent youths from the northern Netherlands captured in a pharmacy database (n = 72 750). US data were derived from a large Medicaid state program according to the youth's eligibility in a selected group (S-CHIP n = 125 383) that is most comparable to the Dutch and German cohorts in terms of socioeconomic and health status.

Exposures: Antidepressants included the following subgroups: SSRIs, tricyclic antidepressants (TCAs), and other antidepressants.

Main Outcome Measures: Antidepressant drug prevalence was defined as the number of youths receiving 1 or more prescriptions for the selected medications per 1000 youths enrolled during the study year. Prevalence rate ratios were compared by country and within country by age group.

Results: Antidepressant prevalence was 3-fold greater in Dutch than in German youths (0.54% vs 0.16%) and 10-fold greater for the S-CHIP Medicaid-German comparison (1.6–0.16%). SSRI use was 2.5-fold greater in S-CHIP US youths than in Dutch youths but the disparity was 17-fold in the German-US comparison. This difference is explained by the greater use of TCAs in German youths (62.5%) whereas SSRIs represent the majority of antidepressants used in these Dutch and US cohorts (65% and 54%, respectively). Paroxetine accounted for approximately one-third of the SSRI use in Dutch and US youths but only 17% of SSRI-treated youths in Germany.

Conclusion: Assuming diagnostic rates do not differ substantially by country (as is generally believed), these data raise questions about the variation in treatment modalities (psychosocial vs. medication) in different countries.

152. Factors Associated with Dependence to Psychoactive Drugs in a Cohort of French Workers (554)

Bienvenu T Ngoundo,¹ Michel Niezborala,² Dominique Briand-Vincens,² Pierre Jansou,² Evelyne Chastan,² Jean-Louis Montastruc,¹ Maryse Lapeyre-Mestre¹. ¹Unit of Pharmacoepidemiology, EA 3696, Department of Clinical Pharmacology, Faculte de Medecine, Toulouse, France; ²Service Medical, Interentreprises, Toulouse, France.

Background: Workers, may be directly affected by family difficulties or difficulties related to work. Among different coping strategies, psychoactive drug use could be a way to resolve these difficulties which could be defined as supportive behaviour. These patterns of medication use could lead to misuse, chronic use and dependence.

Objective: The aim of this study was to assess factors associated with dependence to psychoactive drugs in working environment.

Methods: We performed a 1-year-follow-up cohort study including workers from Toulouse metropolitan area (South-west of France). During their annual compulsory examination to assess their aptitude to work, subjects were asked to fill an anonymous questionnaire in May 2000 and one year later (May to June 2001). Subjects who reported psychological (overwhelming desire for a psychoactive substance) or physic dependence to psychoactive medication (symptoms of withdrawal) were defined as dependent drug users.

Results: The study sample included 1273 (47.4% of men) subjects, with a mean age 39.2 ± 9.2 years old. At baseline, the prevalence of psychoactive drug use was 9.1% during the previous past month (4.3% users of anxiolytic drugs, 1.9% of hypnotic drugs, 2.1% of opiate analgesics drugs, 1.7% of antidepressants drugs and 0.5% of neuroleptic drugs) and 8.3% one year later. We found a proportion of 3.2% of dependent users at one year. Dependence was associated with several demographic factors and factors observed at baseline: increasing age (OR: 1.04; 95% CI [1.00–1.08]), female gender (OR: 3.30; 95% CI [1.33–8.16]), baseline low satisfaction outside job (OR: 2.43; 95% CI [1.17–5.07]), baseline nicotine dependence (OR: 6.18; 95% CI [1.89–20.20]), and presence of a supportive behaviour with psychoactive drugs at baseline (OR: 4.44; 95% CI [1.52–12.94]).

Conclusion: This study highlights the importance of dependence to psychoactive drugs. Among workers using psychoactive drugs, 1 out of 3 are dependent. Supportive behaviour (coping strategy) could lead to dependence in working environment.

153. Price Difference of Antipsychotic Drugs in Asia (560)

Ataru Igarashi,¹ Tsutani Kiichiro,¹ Takashi Fukuda,¹ Naotaka Shinfuku,² Senta Fujii². ¹Pharmacoeconomics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokyo, Tokyo, Japan; ²School of Medicine International Center for Medical Research, Kobe University, Hyogo, Japan.

Background: Up to now, there are no international research on price of antipsychotic drugs in Asia.

Objective: Surveying price of antipsychotic drugs among six countries in Asia.

Methods: We made i) Questionnaire on drug price to six countries/area and ii) group discussion.

Outcome Measure: We chose 7 frequent used drugs (2 typical antipsychotics, 2 atypical psychotropics and 3 drugs other than antipsychotics) derived from REAP (Research on East Asian Psychotropic Prescription Pattern) drug utilisation study. Price per ATC-DDD was measured.

Results: Drug prices of antipsychotic drugs among six countries categorized into 3 types

(Typical antipsychotic drugs, Atypical antipsychotic drugs and others)

price per 1DDD (USD) was as follows;

1. typical antipsychotic drugs>

1-1. chlorpromazine

China: 0.950, Hongkong: 0.085, Japan: 0.230, Korea: 0.140, Singapore: 0.085, Taiwan: 0.100

1-2. haloperidol

China: 0.015, Hongkong: 0.051, Japan: 0.142, Korea: 0.133, Singapore: 0.085, Taiwan: 0.309

2. atypical antipsychotic drugs

2-1. clozapine

China: 0.063, Hongkong: 5.385, Japan: n.m., Korea: n.m., Singapore: 6.540, Taiwan: 4.052

2-2. risperidone

China: 2.168, Hongkong: 4.127, Japan: 1.494, Korea: 2.823, Singapore: 3.660, Taiwan: 4.322

3. others

3-1. carbamazepine

China: 0.450, Hongkong: 0.603, Japan: 0.434, Korea: 0.428, Singapore: 0.313, Taiwan: 0.721

3-2. trihexyphenidyl

China: 0.063, Hongkong: 0.013, Japan: 0.165., Korea: 0.072, Singapore: 0.142, Taiwan: 0.100

3-3. diazepam

China: 0.020, Hongkong: 0.014, Japan: 0.053, Korea: 0.027, Singapore: 0.416, Taiwan: 0.029

- 1) Clozapine is widely used in China with very cheap price. It was related to intellectual property problem.
- 2) Some drugs frequently used among east-Asia are not marketed in particular country.
- 3) Drugs other than antipsychotic are also used, such as antiparkinsonism. In REAP study, most frequent used drug was not antipsychotic but trihexyphenidyl, or antiparkinsonism.

Conclusion: There were several problems in collecting price information, i.e. i) lack of data sources, ii) different pricing system according to different health care systems, from government set pricing system to free pricing system, iii) different price due to different point of distribution, from wholesale price to consumer price, and others.

To facilitate drug price survey, a portal site to include all relevant Web sites containing drug price information, 'dprice' Web site (URL: <http://dprice.umin.jp/>). This project currently focuses on the Asian Pacific region, and although it is still incomplete, it is a start.

154. Psychotropic Drugs Use in France: Results from the European Study of Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED/MHEDEA 2000) (569)

Isabelle I Gasquet,¹ Laurence L Negre-Pages,² Annie A Fourrier,³ Viviane V Kovess,⁴ Jean Pierre JP Lepine⁵.
¹UPRES, JE, Hopital Paul Brousse, Villejuif, France; ²Pharmacology Department, Medical University, Toulouse, France; ³Pharmacology Department, Victor Segalen University, Bordeaux, France; ⁴MGEN Fondation for Public Health, Paris V university, Paris, France; ⁵Psychiatry Department, Hopital Fernand Widal, Paris, France.

Objective: To assess 12-month psychotropic drugs use in the general population, according to demographic profile and past year mental disorders in France.

Methods: Data were derived from the French part of European Study of Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED/MHEDEA 2000) conducted in 2001-2002. It was a cross-sectional, face / face home survey including 2894 non-institutionalized individuals aged 18+ years. Response rate was 46% for France. Individuals were asked about their use of any psychotropic drug in the past 12-months. A color booklet containing high quality pictures of the most commonly used psychotropic drugs were provided to improve recognition and recall by respondents of the trademark of the drugs.

One-year prevalence of DSM-IV mental disorders [mood disorder (MDD, dysthymia), anxiety disorders (Post Traumatic Stress Disorder, Phobia, Generalized Anxiety Disorder, Panic Disorder), and Alcohol Abuse and Dependence] were assessed using a validated standardized diagnostic interview: the WMH-CIDI 2000.

Results: Consumption frequency of psychotropic drugs was 19.2% (0.3% for mood stabilizers, 1.1% for antipsychotics, 5.8% for antidepressants and 16.6% for anxiolytics). Overall psychotropic drugs use was significantly higher in female [OR = 2.2; (CI: 1.8-2.7), in subjects older than 50 years of age [OR = 1.6; (CI: 1.1-2.3)] and in retired persons [OR = 1.6; (CI: 1.3-2)] in univariate analysis. Sex ratio for antidepressants and anxiolytics use was in favour of female. In subjects with a past year depressive disorders, the frequency of psychotropic drugs use was 52.9% (4.9% for antipsychotics, 29.4% for antidepressants and 42.8% for anxiolytics).

In case of past year anxiety disorders, this frequency was 45.9% (2.2% for antipsychotics, 16.9% for antidepressants and 40.0% for anxiolytics). In alcohol users (abuse or dependence), it was 14.7% (2.1% for antipsychotics, 6.3% for antidepressants and 14.7% for anxiolytics).